

オラデオカプセル 150 mg

オラデオ顆粒分包 72 mg

オラデオ顆粒分包 96 mg

オラデオ顆粒分包 108 mg

オラデオ顆粒分包 132 mg

に係る

医薬品リスク管理計画書

株式会社オーファンパシフィック

(別紙様式 2)

オラデオカプセル150mg、
オラデオ顆粒分包72 mg、96 mg、108 mg、132 mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	① オラデオカプセル150 mg ② オラデオ顆粒分包72 mg ③ オラデオ顆粒分包96 mg ④ オラデオ顆粒分包108 mg ⑤ オラデオ顆粒分包132 mg	有効成分	ベロトラルスタット塩酸塩
製造販売業者	株式会社オーファンパシフィック	薬効分類	87449
提出年月日		令和8年8月26日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害	該当なし	該当なし
QT延長		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査（①）
市販直後調査（②～⑤）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
患者向け資材の作成と提供（①～⑤）
市販直後調査による情報提供（②～⑤）

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：株式会社オーファンパシフィック

品目の概要			
承認年月日	①2021年1月22日 ②～⑤2026年8月24日	薬効分類	①～⑤ 87449
再審査期間	①10年（2021年1月22日～2031年1月21日） ②～⑤6年1日（2026年8月24日～2032年8月24日）	承認番号	①30300AMX00031000 ②30800AMX00300000 ③30800AMX00297000 ④30800AMX00298000 ⑤30800AMX00299000
国際誕生日	2020年12月3日		
販売名	①オラデオカプセル150 mg ②オラデオ顆粒分包72 mg ③オラデオ顆粒分包96 mg ④オラデオ顆粒分包108 mg ⑤オラデオ顆粒分包132 mg		
有効成分	ベロトラルスタット塩酸塩		
含量及び剤形	①ベロトラルスタット塩酸塩172.5 mg（ベロトラルスタットとして150 mg）を含有するカプセル剤 ②1包中ベロトラルスタット塩酸塩81.33 mg（ベロトラルスタットとして72 mg）を含有するコーティング顆粒剤 ③1包中ベロトラルスタット塩酸塩108.44 mg（ベロトラルスタットとして96 mg）を含有するコーティング顆粒剤 ④1包中ベロトラルスタット塩酸塩122.00 mg（ベロトラルスタットとして108 mg）を含有するコーティング顆粒剤 ⑤1包中ベロトラルスタット塩酸塩149.11 mg（ベロトラルスタットとして132 mg）を含有するコーティング顆粒剤		
用法及び用量	①通常、成人及び12歳以上の小児には、ベロトラルスタットとして150 mg（1カプセル）を1日1回経口投与する。 ②～⑤通常、2歳以上12歳未満の小児には、ベロトラルスタットとして下記の体重別の用量を、1日1回、食後又は食事とともに経口投与する。 15 kg以上24 kg未満：ベロトラルスタットとして72 mg 24 kg以上32 kg未満：ベロトラルスタットとして96 mg 32 kg以上40 kg未満：ベロトラルスタットとして108 mg 40 kg以上：ベロトラルスタットとして132 mg		
効能又は効果	遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制		
承認条件	①1.医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2.国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 ②～⑤医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	2026年8月24日に、既承認製剤と同一効能効果（遺伝性血管性浮腫の急性発作の		

	<u>発症抑制）にて、剤形（顆粒剤）追加及びその剤形における用法用量を2歳以上12歳未満の小児を対象とした新用量の製造販売承認を取得。</u>
--	---

変更の履歴
前回提出日 2026年2月20日
変更内容の概要： 1. 品目の概要：「販売名」「含量及び剤型」及び「用法及び用量」 2. 「1.1安全性検討事項」重要な特定されたリスク「肝機能障害」「QT延長」の重要な特定されたリスクとした理由の追記 3. 「2.医薬品安全性監視計画の概要」市販直後調査（②～⑤）の追加 4. 「4.リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」患者向け資材の作成と提供の追加 5. 「4.リスク最小化計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」市販直後調査（②～⑤）の追加
変更理由： 1～5. 剤型・用法用量追加に関する新規承認取得に伴う変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の動物試験（サル39週間投与）にて肝細胞の肥大と可逆的な肝酵素上昇、（ラット）にて、酵素誘導は無かったものの肝外胆管異常増殖とリン脂質症が認められた。また、本剤の海外臨床試験の結果では肝酵素上昇（ALT上昇、AST上昇、GGT上昇）、肝機能異常、血中ビリルビン上昇、肝酵素上昇、脂肪肝が認められた。（なお肝酵素上昇を伴ったビリルビン上昇は認められていない）。 3つの長期間における臨床試験（204試験、301試験、302試験）において、本剤150mgの被験者の3.7%に、正常上限値の3倍を超えるALT又はASTの上昇、2.4%に正常上限値の5倍を超えるALT又はASTの上昇を認めた。また、直近までアンドロゲンが投与されていた被験者で正常上限値の3倍を超えるALTの上昇を認めたが、転帰はいずれも回復であった。 以上を踏まえ肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。 <u>なお、2歳以上12歳未満の小児を対象とした国内臨床試験は実施していないが、海外第3相臨床試験（304試験）においては、小児に特異的な事象は認められていない。</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： （内容） ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する ①一般使用成績調査 （選択理由） 一般使用成績調査により、肝機能障害の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （内容） ・ 通常のリスク最小化活動 ➤ 電子添文の 9.特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1重大な副作用」の項で注意喚起する。 ➤ 患者向医薬品ガイドによる情報提供 ・ 追加のリスク最小化活動 ➤ 患者向け資材の作成と提供 （選択理由） 医療関係者及び患者に対し、本剤投与における肝機能障害に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。

QT延長	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、非臨床の安全性薬理学試験で心臓に関わるイオンチャネルに影響を及ぼすことが示唆されている。 加えて本剤の海外第I相臨床用量依存試験にてQT間隔を検討したところ、重篤ではなかったが用量依存的なQT延長が認められた。また、QT評価を目的としたThorough QT/QTc試験では、<u>成人向けの用量である150 mgでの被験薬群とプラセボ群の平均値の差（ベースライン値による調整後）（$\Delta\Delta\text{QTcF}$）の平均値と90%信頼区間の上限は、規制当局が関心を持つ臨床的に有意なQT延長の基準値の10 msecを下回った[3.4 msec（両側90%信頼区間上限：6.8 msec）]</u>。本剤高用量（450 mg）では、承認用量と比較して曝露量が4倍に増加し、平均$\Delta\Delta\text{QTcF}$は21.9 msec（90%信頼区間上限：29.4 msec）であった。なお3つの長期間における臨床試験（204 試験、301 試験、302 試験）にて臨床的に重篤なQT延長は認められていない。 以上を踏まえ、ベロトラルスタットはQT延長のリスクを有すると考え、重要な特定されたリスクとした。 <u>なお、2歳以上12歳未満の小児を対象とした国内臨床試験は実施していないが、海外第3相臨床試験（304試験）においては、小児に特異的な事象は認められていない。</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： （内容） ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する ①一般使用成績調査 （選択理由） 一般使用成績調査により、QT延長の発現状況をより詳細に把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： （内容） ・ 通常のリスク最小化活動 ➤ <u>電子添文の「8.重要な基本的注意」、9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1重大な副作用」及び「17.臨床成績」の項で注意喚起する。</u> ➤ <u>患者向医薬品ガイドによる情報提供</u> ・ 追加のリスク最小化活動 ➤ <u>患者向け資材の作成と提供</u> （選択理由） 医療関係者及び患者に対し、本剤投与におけるQT延長に関する情報を提供し、適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
該当なし	
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（①）	
	◆安全性検討事項 ・肝機能障害、QT延長 ◆目的 ・遺伝性血管浮腫（HAE）の急性発作の発症を抑制する本剤の安全性及び有効性データを収集する。 ◆実施計画 ・登録期間：6年間 ただし、80例に到達する見込みとなった時点で、医薬品医療機器総合機構に相談し、患者登録のみの調査への移行の可否を判断する。なお、患者登録のみの調査への移行が可と判断された場合は、医療機関への調査票の新規記入依頼等は終了するが、患者の登録を継続し、必要に応じて調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。 ・調査期間：8年間 ・目標症例数：80例 ・実施方法：全例調査方式 ・観察期間：1年間 ・主な調査項目：安全性検討事項（肝機能障害、QT延長）及び有効性に関する検討（急性発作の抑制） ◆実施計画の根拠 ・観察期間：本剤の国内第Ⅲ相試験の計画に基づき設定した。 ・目標症例数：本剤の投与が想定される患者数を踏まえ、目標症例数は80例とした。なお、目標症例数を80例とした場合、重要な特定されたリスクに設定した肝機能障害（臨床試験での発現率：3.7%）が95%の確率で少なくとも1例検出できる。 ◆節目となる予定の時期及びその根拠 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。 ・最終報告書作成時：最終報告書はデータ収集完了後に作成する。 ◆当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準 ・一般使用成績調査の結果に基づき、新たな安全性上の懸念やリスクが特定された場合には、追加の安全性監視活動やリスク最小化活動の要否を検討する。
市販直後調査（②～⑤）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 実施状況：販売開始時より実施予定 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 調査対象施設：新製剤納入施設

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材（オラデオカプセル150 mgを服用される患者さんにご家族のみなさまへ）（①） （オラデオ顆粒分包72mg,96mg,108mg,132mgを服用される患者さんにご家族のみなさまへ） （②～⑤）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 肝機能障害、QT 延長 【目的】 本剤による副作用の早期検出につながる自覚症状や注意すべき点、及び本剤を急性発作の治療目的で使用しないことについて患者の理解を促すため。 【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者等が提供、説明し、医療機関等に資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時に副作用等の集積状況及び急性発作の治療を目的とした使用がなされていないかを確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。
市販直後調査による情報提供（②～⑤）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 調査対象施設：新製剤納入施設

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（①）	該当せず	販売開始から6ヵ月	終了	作成済み （令和3年12月提出）
市販直後調査（②～⑤）	該当せず	販売開始から6ヵ月	販売開始時より実施予定	調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査（①）	全例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 <u>(①)</u>	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供 <u>(②～⑤)</u>	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施予定
患者向け資材 <u>(オラデオカプセル150 mgを服用される患者さんにご家族のみなさまへ) の作成と提供 (①)</u>	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材 <u>(オラデオ顆粒分包72mg,96mg,108mg,132mgを服用される患者さんにご家族のみなさまへ) の作成と提供 (②～⑤)</u>	安全性定期報告提出時	販売開始時より実施予定